

FARMACOPEIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia
Brasileira,
6ª edição

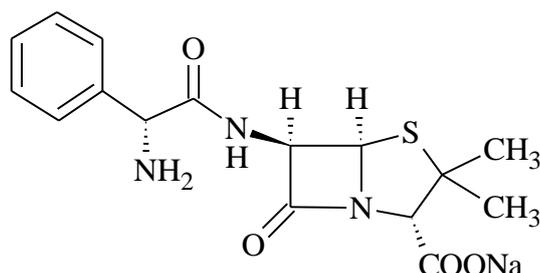
Volume II – Monografias

Insumos Farmacêuticos e Especialidades

Brasília
2019

AMPICILINA SÓDICA

Ampicillinum natrium



$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$; 371,39

ampicilina sódica; 00741

Sal sódico do ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)

[69-52-3]

A potência é de, no mínimo, 856 µg e, no máximo, 960 µg de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) por miligrama, calculado em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco, higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito solúvel em água.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +258 a +287, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,25% (p/v) tendo como solvente, solução de biftalato de potássio a 0,4% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina sódica SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução* (1), obtido no método **C.** de *Doseamento* corresponde àquele do pico principal da *Solução* (3).

C. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução teste: dissolver 31,0 mg da amostra em *Eluente A* e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Preparar imediatamente antes do uso.

Solução referência: diluir 1,0 mL da *Solução (2)*, descrita no método **C.** de *Doseamento*, para 20 mL com o *Eluente A*.

Solução branco: *Eluente A*.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução teste*, *Solução referência* e da *Solução branco*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. Nenhum pico secundário no cromatograma obtido com a *Solução teste* possui área maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução referência* (1,0%). Desconsiderar qualquer pico obtido no cromatograma do branco.

pH (5.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Água (5.2.20.1). No máximo 2,0%.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar, por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra, por meio de ajuste micrométrico.

Limite de *N,N*-dimetilanilina (5.3.2.13). Utilizar o *Método II*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Cloreto de metileno. Proceder conforme descrito em *cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chama; coluna de vidro de 1,5 m de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com suporte de diatomáceas silanizado (partículas de até 120 µm), lavado com ácido, revestido com macrogol 1000 a 10% (p/p), temperatura da coluna de 60 °C; temperatura do injetor de 100 °C; temperatura do detector de 150 °C; nitrogênio como gás de arraste; fluxo de 40 mL/minuto.

Solução de padrão interno: solução aquosa de cloreto de etileno a 0,2% (v/v).

Solução padrão: transferir 1 mL de solução aquosa de cloreto de metileno a 0,2% (v/v) para balão volumétrico de 10 mL. Acrescentar 1 mL da *Solução de padrão interno*, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução amostra: dissolver 1 g da amostra em água e transferir para balão volumétrico de 10 mL. Adicionar 1,0 mL da *Solução de padrão interno*, completar o volume com água e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e calcular a porcentagem (p/p) de cloreto de metileno, considerando como 1,325 g/mL o valor da densidade a 20 °C. No máximo, 0,2% (p/p).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina sódica destinada à preparação parenteral ee quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os seguintes testes.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Empregar *Método de filtração em membrana*. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilinase estéril, para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar. Dissolver, separadamente, ampicilina sódica SQR e amostra em água estéril, de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/mL cada. Diluir as soluções obtidas, em Solução 2 (*Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0*), para obter as concentrações empregadas na curva padrão. Calcular a potência da amostra, em µg de ampicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar a solução padrão nas mesmas condições que a solução amostra.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:50:899,5).

Eluente B: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:400:549,5).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – t	85	15	isocrática
t – (t + 30)	85 → 0	15 → 100	gradiente linear
(t + 30) – (t + 45)	0	100	isocrática
(t + 45) – (t + 60)	85	15	isocrática

t = tempo de retenção da ampicilina determinado com a *Solução (2)*.

Solução (1): dissolver 31,0 mg da amostra em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 31,0 mg de ampicilina sódica SQR em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): dissolver 2,0 mg de cefradina SQR no *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. A 5,0 mL desta solução adicionar 5,0 mL da *Solução (2)*.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (2)* em eluição isocrática para a determinação do tempo de retenção (t) da ampicilina.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (3)* utilizando o sistema gradiente. A resolução entre ampicilina e cefradina é, no mínimo, 3. Se necessário ajustar a proporção de *Eluente A* e *Eluente B* da *Fase móvel*.

Se for necessário realizar ajustes na composição da *Fase móvel* para obter a resolução necessária, a composição ajustada deve ser aplicada desde o tempo inicial no gradiente para a realização do doseamento

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão, das respostas obtidas com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*, e dividir o resultado pelo fator 1,063. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1%.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado à produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.